



AVANCES EN MEDICINA

Nuevos anticoagulantes orales en la fibrilación auricular no valvular



New oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation

C. Escobar^{a,*}, M. Seguí Díaz^b y J.A. Divisón^c

^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^b UBS Es Castell, Menorca, Illas Baleares, España

^c Facultad de Medicina, Universidad Católica San Antonio, Murcia, España

Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955-62.

Resumen

Introducción: En la actualidad ya se han publicado 4 ensayos clínicos aleatorizados que comparan, cada uno de ellos, uno de los nuevos anticoagulantes orales (NACO) frente a warfarina (dabigatrán en el RE-LY, rivaroxabán en el ROCKET-AF, apixaban en el ARISTOTLE y más recientemente, edoxaban en el ENGAGE AF-TIMI 48) en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV). Aunque la metodología de cada uno de los ensayos clínicos es adecuada, hay ciertas preguntas que no se pueden contestar al analizar de manera individualizada cada uno de los estudios por separado, sobre todo en determinados subgrupos de pacientes y algunas

variables secundarias, pero que sí se podrían contestar al analizar de manera conjunta los 4 estudios, al aumentar el tamaño muestral y la potencia estadística.

Métodos: Para ello se realizó este metaanálisis de los 4 ensayos clínicos, con un total de 71.683 sujetos incluidos (42.411 aleatorizados a los NACO y 29.272 a warfarina).

Resultados: Globalmente, los NACO redujeron significativamente el riesgo de ictus o embolia sistémica en un 19% ($p < 0,0001$), sobre todo debido a una reducción del 51% en el riesgo de ictus hemorrágico ($p < 0,0001$). Asimismo, también los NACO redujeron significativamente la mortalidad total en un 10% ($p = 0,0003$) y el riesgo de hemorragia intracraneal en un 52% ($p < 0,0001$), sin ningún efecto sobre el riesgo de infarto de miocardio. Sin embargo, si bien hubo una tendencia a una reducción de las hemorragias mayores en un 14% con los nuevos anticoagulantes orales ($p = 0,06$), globalmente los NACO aumentaron significativamente el riesgo de hemorragias gastrointestinales ($p = 0,043$). El beneficio obtenido en cuanto a los sangrados mayores con los NACO fue mayor en aquellos sujetos con un peor control de INR (tiempo en rango terapéutico inferior del 66%). Las dosis bajas de los NACO mostraron un perfil similar en comparación con warfarina con respecto al riesgo de ictus o embolismo sistémico, pero con un mejor perfil de seguridad (menos sangrados).

Conclusiones: En pacientes con FANV, en comparación con warfarina, los NACO reducen significativamente el riesgo de ictus, hemorragia intracraneal y mortalidad, con un

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: escobar_cervantes_carlos@hotmail.com
(C. Escobar).

riesgo similar de sangrados mayores, pero con un mayor riesgo de sangrados gastrointestinales.

Comentario

Durante años se han empleado los antagonistas de la vitamina K (AVK) para la prevención de ictus en los pacientes con FANV. Aunque eficaces, tienen importantes desventajas (estrecha ventana terapéutica, interacciones con otros fármacos y alimentos, variabilidad de la respuesta, necesidad de realizar controles periódicos, etc.), que limitan su uso en la práctica clínica.

En cambio, los NACO proporcionan una anticoagulación predecible, no presentan interacciones con los alimentos y escasas con otros fármacos, y no es necesario realizar controles periódicos para asegurar una adecuada anticoagulación. Aunque estos beneficios ya de por sí son relevantes, los resultados de este metaanálisis indican que el tratamiento con los NACO aporta importantes ventajas clínicas adicionales. Por lo tanto, los beneficios de los NACO no se limitan a que no son necesarios controles periódicos, sino que con respecto al tratamiento estándar (warfarina), disminuyen el riesgo de ictus y embolismo sistémico, así como de muerte, y en aquellos pacientes con un peor control de anticoagulación, el riesgo de hemorragias mayores.

Una de las críticas más importantes que se han realizado a los NACO es que si bien los resultados provenientes de los ensayos clínicos son sólidos, debido a que su introducción en el mercado ha sido reciente, no se conoce bien cómo es su perfil de eficacia y seguridad en la práctica clínica. Sin embargo, cada vez hay más información a este respecto, sobre todo con dabigatrán, que fue el primero de los NACO en ser comercializado. Así, en una cohorte de Dinamarca en condiciones de práctica clínica, no se observó un exceso de episodios con dabigatrán en comparación con los resultados del estudio RE-LY¹. De hecho, las hemorragias con dabigatrán en práctica clínica se han asociado en gran medida con un uso inadecuado del mismo (empleo de dabigatrán en pacientes con insuficiencia renal avanzada, uso de la dosis de 150 mg en sujetos ≥ 80 años, etc.)².

Dado que los NACO son más caros que los AVK, son necesarios estudios de fármaco-económicos para ver en qué pacientes el uso de los NACO es más coste-efectivo. En general, la tendencia es que en pacientes de mayor riesgo de ictus o hemorragia, así como en aquellos con un peor control de INR, los NACO constituyen la opción más razonable³. En este sentido, datos preliminares del estudio PAULA, que

actualmente se está desarrollando en España para conocer la situación actual de la anticoagulación en la práctica clínica de atención primaria, indican que algo menos del 40% de los pacientes tratados con AVK presentaron un mal control de INR en los 12 meses previos⁴.

Sin embargo, el problema principal con los NACO no es la falta de una evidencia científica sólida, ni tampoco de estudios de práctica clínica habitual, que cada vez son más frecuentes y están confirmando los resultados de los grandes ensayos clínicos, ni siquiera la identificación de qué pacientes se van a beneficiar más de estos tratamientos. De hecho, las recomendaciones realizadas por el Ministerio de Sanidad son bastante razonables⁵. El problema principal es que cada Comunidad Autónoma tiene unos criterios de acceso a estos fármacos diferentes, no siempre guiados por directrices científicas, sino por la inmediatez del ahorro, lo que consideramos que es un error. Por un lado, esta actitud va a suponer un mayor gasto a medio y largo plazo y, por otro, va en contra del derecho que tenemos todos a recibir una misma atención sanitaria independientemente de la parte del territorio nacional donde nos encontremos.

Bibliografía

1. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjøth F, Due KM, Callréus T, Rosenzweig M, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in "real-world" patients with atrial fibrillation: A prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2264-73.
2. Escobar C, Barrios V. Dabigatran and bleeding risk: The importance of a correct prescription. *J Emerg Med*. 2013, pii: S0736-4679(13)01114-1.
3. González-Juanatey JR, Álvarez-Sabin J, Lobos JM, Martínez-Rubio A, Reverter JC, Oyagüez I, et al. Análisis coste-efectividad de dabigatrán para la prevención de ictus y embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular en España. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:901-10.
4. Barrios V, Polo J, Lobos JM, Escobar C, Prieto L, Vargas D, et al. Perspectiva actual de la situación de la anticoagulación en la práctica clínica de atención primaria. Estudio PAULA. 19.ª Reunión Nacional de la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial. Madrid, 26-28 de marzo de 2014. [Abstract].
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de utilidad terapéutica UT/V4/23122013. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 23 de diciembre de 2013. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular.